FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1965

THÈSE

n° 287

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-Louis Henri FORTABAT

né le 14 juin 1935 à Rodez (Aveyron)

—

Présentée et soutenue publiquement le :

—

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE

du FEBARBAMATE

—

Président, M. L. MICHAUX, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1965

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-Louis Henri FORTABAT

né le 14 juin 1935 à Rodez (Aveyron)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE

du FEBARBAMATE

Président, M. L. MICHAUX, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Gl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Broussais	LENÈGRE (J.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Lariboisière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bacteriologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (K.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534917_0034

A tous les membres de ma Famille,

A tous mes Amis,

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Léon MICHAUX

Professeur de Clinique de Neuropsychiatrie infantile
à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de la Salpétrière,

Ancien Médecin Chef de l'Infirmerie Psychiatrique près
la Préfecture de Police,

Officier de la Légion d'Honneur,

Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse, et nous dis-
pense son enseignement à la Salpétrière.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur Roger MISES

Médecin Chef des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine,

Médecin Directeur de la Fondation Vallée.

Nous lui exprimons notre profonde reconnaissance pour les conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer et pour son aide généreuse, notamment dans l'exécution de ce travail qu'il a largement inspiré.

A Madame le Docteur Monique REBEILLARD

Médecin Chef à l'Hôpital Psychiatrique de Cayssiols près Rodez

Nous lui devons nos premières notions de Psychiatrie et elle a su nous donner le désir de continuer à travailler dans cette spécialité.

Qu'elle reçoive le témoignage de notre gratitude.

A Tous nos Maîtres Professeurs de Faculté et de Cliniques.

INTRODUCTION

S'il existe de nombreuses drogues sédatives ou tranquillisantes, par contre, la pharmacopée se trouve totalement démunie de produits ayant une action sur les tremblements cryptogénétiques.

C'est pourquoi, il nous a paru particulièrement digne d'intérêt d'étudier un nouveau médicament : la Fébarbamate (1) médicament qui nous était présenté comme ayant, en plus de son activité sédative, une activité anti-trémorique originale.

Découverte en Suisse par Ph. GOLD-AUBERT, étudié d'abord par FROMMEL puis par J. VACHER, P. DUCHENE-MARULLAZ et collaborateurs sur le plan pharmacodynamique, ce produit a fait par la suite l'objet d'études cliniques en France et notamment par MISES, DARNIS, BERTHAUX, JOST à Paris, MIRAILLET à Lyon, BOUVET à Annecy.

C'est une synthèse de ces différents travaux que nous nous proposons de faire pour mettre en évidence les principales caractéristiques expérimentales et cliniques de ce produit.

Après avoir résumé la pharmacodynamie du Fébarbamate, nous rappellerons brièvement la classification des tremblements puis nous étudierons plus particulièrement l'action du produit dans chaque catégorie nosologique.

oOo

(1) Spécialisé par les Laboratoires TE à Riom (P. de D.) sous le nom de G. TRIL

GENERALITES

Le Fébarbamate, découvert en Suisse par Ph. GOLD-AUBERT à la suite de travaux sur de nouveaux dérivés barbituriques N-substitués (introduction de chaînes latérales carbamatées sur l'azote en position 3 du noyau pyrimidine), est un complexe se présentant à l'état brut sous forme d'une laque vitriforme répondant à la composition suivante :

- Monofébarbamate :..... 50 %
- Difébarbamate :..... 35 %
- Phénobarbital :..... 15 %

oOo

1ère PARTIE

PHARMACODYNAMIE

Son étude pharmacodynamique, effectuée d'abord par FROMMEL en Suisse, puis en France par J. VACHER, P. DUCHENE-MARULLAZ et collaborateurs, peut être envisagée sous trois aspects :

- d'une part, comme hypnotique et anti-convulsivant, en raison de la structure chimique de la molécule mono et di-fébarbamate (comportant le noyau barbiturique) et de la présence de phénobarbital dans le complexe.

- d'autre part, comme relaxant musculaire, en raison des groupements carbamatés,

- enfin, au point de vue activité sur les tremblements, action découverte lors des premières expérimentations cliniques effectuées avec le produit.

L'activité pharmacodynamique du Fébarbamate sera envisagée selon ces différents points de vue, en comparaison avec celle du Méprobamate.

- TOXICITE AIGUE -

La toxicité aiguë est exprimée par la dose léthale 50 (DL 50), c'est-à-dire la dose de produit mortelle pour 50 % des animaux.

Les DL 50 par voie orale chez la souris, calculées selon la méthode de BEHRENS et KARBER, sont respectivement de :

- 1500 mg/kg pour le Fébarbamate,
- 1800 mg/kg pour le Méprobamate.

- ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL -

L'action sur le S.N.C. du Fébarbamate et du Méprobamate est étudiée chez la souris.

Les substances sont administrées par voie orale (intubation oesophagienne) à différentes posologies, trente minutes avant les diverses expérimentations.

Les résultats, comparés à ceux obtenus chez des animaux témoins, sont exprimés en général par l'ED 50, dose de substance qui possède l'effet recherché, chez 50 % des animaux. Les ED 50 sont, soit calculées en appliquant la formule de BEHRENS et KARBER, soit extrapolées des droites log. doses / réponses tracées à partir des résultats obtenus.

I - ACTION CORTICALE - Hypnotique et Anti-Convulsivante

Pour le Fébarbamate, comme pour le Méprobamate, il existe une dissociation entre les deux activités.

a) - En effet, les deux produits possèdent une activité somnifère faible qui est comparable. Les ED 50 sont respectivement de 800 à 850 mg/kg pour le Méprobamate et le Fébarbamate, avec un début d'action hypnotique pour des doses fortes (450 à 500 mg/kg).

A cette action hypnotique légère se rattache l'activité potentialisatrice de la narcose barbiturique, beaucoup plus importante et également comparable pour les deux substances.

b) - Par contre, l'activité anti-convulsivante recherchée vis-à-vis de l'intoxication mortelle au Cardiazol (convulsivant à prédominance corticale) est beaucoup plus nette puisque les ED 50 sont de :

- 70 mg/kg pour le Fébarbamate,
- 99 mg/kg pour le Méprobamate.

II - ACTION RELAXANTE MUSCULAIRE -

Est recherchée :

a) - d'une part, en s'adressant à des tests de comportement étudiant l'agilité et l'équilibration des animaux :

- test de la tige tournante (Rota-Rod) qui consiste à observer le nombre d'animaux qui ne tiennent pas en équilibre sur une tige, rugueuse, horizontale, tournant à vitesse constante,

- test de la cheminée qui examine le comportement des souris introduites dans un tube de verre redressé verticalement et vers lequel des animaux normaux sortent à reculons en moins de trente secondes.

b) - d'autre part, par la protection exercée vis-à-vis de l'intoxication mortelle à la Strychnine (convulsivant à prédominance médullaire).

Les ED 50 obtenus au cours de ces divers tests et indiquées ci-dessous, montrent que le Fébarbamate possède une action relaxante musculaire supérieure à celle du Méprobamate.

- Fébarbamate - ED 50

. Rota-Rod :.....	300 à 350 mg/kg
. Cheminée :.....	250 mg/kg
. Strychnine	300 à 350 mg/kg

- Méprobamate - ED 50

. Rota-Rod :.....	350 mg/kg
. Cheminée :.....	250 mg/kg
. Strychnine :...	750 mg/kg

III - ACTION SUR LE TREMBLEMENT -

Cette activité est recherchée à l'aide du test d'Everett à la Trémorine chez la souris.

La Trémorine, à la dose de 20 mg./kg par voie intra-péritonéale provoque en effet un syndrome d'origine centrale associant des tremblements importants et des signes parasympathicomimétiques.

Le Fébarbamate, comme le Méprobamate, possède une action antagoniste nette se traduisant par une diminution des tremblements, diminution proportionnelle à la dose administrée.

Les ED 50 par voie orale sont également ici sensiblement comparables pour les deux substances et sont de :

- 80 à 90 mg/kg pour le Fébarbamate,
- 100 mg/kg pour le Méprobamate.

oOo

2ème PARTIE

ETUDE CLINIQUE

A - ACTION ANTITREMORIQUE -

Dès juillet 1959, MIVELAZ eut son attention attirée par les propriétés antitrémoriques du Fébarbamate qui était alors administré à des alcooliques chroniques comme sédatif. Depuis, de nombreux travaux ont été orientés sur l'action de ce corps dans les trémors et divers mouvements involontaires.

Nous envisagerons l'étude du Fébarbamate en adoptant une classification clinique et examinerons les résultats obtenus dans chaque type de tremblement.

Rappelons la définition de DEJERINE :

"Les tremblements sont caractérisés par des oscillations rythmiques involontaires que décrit tout ou partie du corps autour de sa position d'équilibre".

Cliniquement, on distingue :

1 - Le tremblement de repos ou postural

- Type : tremblement Parkinsonien,
- Apparaissant en posture de repos apparent,
- Exagéré par des postures de déséquilibre du corps (station à cloche pied).

- Disparaissant dans les mouvements volontaires rapides, dans le repos absolu,

- Rythme lent (5 à 6 / seconde) et dans certaines formes de Parkinson sénile de grande amplitude et rapide.

2 - Le tremblement d'action

a) - Tremblement d'attitude ou tremblement essentiel, idiopathique,

- prédominant aux membres supérieurs et à la tête,

- apparaît au cours du maintien volontaire d'une attitude,

- aggravé par l'émotion,

- disparaît en position étayée ou par le geste accompagné dans le mouvement volontaire rapide, dans la relaxation musculaire,

- rythme lent, 2 à 4 / seconde,

b) - Tremblement cinétique

- Type : tremblement cérébelleux,

- Apparaît avec le mouvement, l'accompagne, s'accentue au départ et à l'arrivée du geste.

- Atténué par le geste accompagné ou le mouvement lent,

- Rythme irrégulier, saccadé,

3 - Le tremblement permanent (Emotionnel, alcoolique, hyperthyroïdien)

- Trémulations rapides, irrégulières (8 à 9 / seconde)

- Prédominant aux extrémités,

- Mis en évidence par l'attitude posturale,

- Accompagne les gestes de préhension, gêne l'écriture.

oOo

I - ACTION SUR LE TREMBLEMENT DE TYPE PARKINSONIEN

Il semble que tous les auteurs soient d'accord pour dire que ce type de tremblement peut bénéficier de l'action du Fébarbamate, mais qu'il ne s'agit pas là de l'indication élective du médicament, les résultats étant assez variables dans leur qualité.

Pour G. LOCHER, et Ph. GOLD-AUBERT, le produit n'agirait dans la Maladie de Parkinson qu'à dose élevée, impliquant quelques petits risques de somnolence.

En revanche, MIVELAZ a pu obtenir une réduction du tremblement d'environ 50 % chez une personne âgée.

BERTHAUX cite une étude portant sur 27 cas et ne signale que 2 échecs francs. Cependant, sur 25 résultats retenus comme positifs, 1 seul est excellent, les autres étant simplement bons et assez bons.

- Obs. n° 1 -

Mme L..., 75 ans (soignée par le Dr. BERTHAUX)

- Diagnostic :

Parkinson évolué, très mal corrigé par l'Artane. Tremblement relativement modéré, raideur importante. Etat anxieux et dépressif assez marqué.

- Conduite du traitement :

- Placébo : 2 comp. par jour pendant 5 jours, sans amélioration clinique.

Puis Fébarbamate : 2 comp. par jour pendant 5 jours.

- Résultats :

Au cours de la 2è semaine, amélioration clinique avec diminution du tremblement. Par contre, nette accentuation de l'anxiété. Le graphisme n'est guère explorable en raison d'une cataracte bilatérale. On ne note pas d'effets secondaires.

- Obs. n° 2 -

Mme D..., 61 ans (Dr. BERTHAUX)

- Diagnostic

Maladie de Parkinson. Tremblement de repos avec majoration émotionnelle. Signe du bretteur ++

- Conduite du traitement

1 comprimé pendant 4 jours,

puis 2 comprimés pendant 4 jours,

puis 3 comprimés pendant 4 jours.

- Résultats

Au cours de la 2è semaine, amélioration nette du tremblement (signe du bretteur ±) et du graphisme (plus ample et régulier). Effet sédatif et euphorisant. Pas d'effets secondaires.

En résumé, il semble que les résultats soient certains, quoique de portée limitée, mais quel est le médicament qui peut supprimer radicalement le tremblement parkinsonien ?

Par contre, il y a lieu de remarquer la tendance de plus en plus marquée d'associer un tranquillisant et un anti-parkinsonien spécifique. Dans cette optique, le Fébarbamate, tranquillisant antitrémorique, semble particulièrement indiqué comme médicament d'appoint.

oOo

II - ACTION SUR LE TREMBLEMENT INTENTIONNEL (CEREBELLEUX)

On ne trouve que très peu de publications concernant l'action du Fébarbamate sur ce type de tremblement, et, bien que de bons résultats aient été enregistrés, nous manquons d'éléments pour nous prononcer sur ce point particulier.

oOo

III - ACTION SUR LES TREMBLEMENTS PERMANENTS

C'est dans ce type de tremblement que le Fébarbamate a été le plus utilisé et les meilleurs résultats obtenus.

MISES cite 94 observations sur lesquelles on relève 86 résultats positifs qui se répartissent comme suit :

- Résultats excellents :	21 = 22,3 %
- Très bons résultats :	34 = 36,2 %
- Bons résultats :	22 = 23,4 %
- Résultats moyens :	9 = 9,6 %
- Echecs :	8 = 8,5 %
	94

Nous allons maintenant étudier cette action sur les tremblements permanents en passant en revue les principales étiologies :

a) - Tremblements d'origine toxique

C'est dans l'intoxication éthylique que MIVELAZ a découvert la propriété antitrémorique du Fébarbamate, en voulant calmer l'anxiété d'un de ses malades chroniques.

Il a ensuite administré cette médication à 17 alcooliques. Dans 12 cas, les tremblements ont disparu entre le 6è et le 9è jour. L'étude de l'écriture de l'un d'entre eux témoigne clairement de son amélioration. Voici une statistique portant sur 23 malades dont 19 alcooliques et 4 malades imprégnés par des neuroleptiques :

- Résultats excellents : 7 = 30,4 %
- Très bons résultats : 7 = 30,4 %
- Bons résultats : 5 = 21,7 %
- Résultats moyens : 3 = 13,1 %
- Echec : 1 = 4,4 %

Pour éliminer le rôle du sevrage et de la vitaminothérapie comme facteur concomitant, on a pratiqué, à titre d'épreuve, l'interruption de l'administration du médicament. Cette interruption a été suivie d'une réapparition du tremblement.

- Obs . n° 1 -

Mr. C..., 40 ans (Dr. DARNIS)

- Diagnostic

Prédélirium.

- Conduite du traitement

- 3 comprimés par jour pendant 8 jours.

- Résultats :

Au cours de la 2è semaine, très bon effet du Fébarbamate sur le tremblement et l'excitation neuro-psychique. Pas de somnolence.

- Obs. n° 2 -

Mr. S..., 30 ans (Dr. DARNIS)

- Diagnostic

Oedème subaigu du poumon et tremblement d'origine éthylique.

- Conduite du traitement

3 comprimés par jour, pendant 15 jours.

- Résultats

Au cours de la 2è semaine, action très nette sur le tremblement sans effets secondaires.

---

b) - Tremblements Basedowiens

DARNIS a administré le Fébarbamate à des sujets atteints de maladie de Basedow confirmée par les épreuves isotopiques. Ces malades, ou bien ne recevaient aucun autre traitement qui aurait pu gêner l'interprétation des examens complémentaires, ou bien se trouvaient dans le "temps mort" qui sépare l'absorption d'une dose thérapeutique de 131 I du moment ou ses effets commencent à se manifester. L'auteur déclare :

" Dans tous les cas de Basedow, sévère avec tremblement intense, agitation, anxiété majeure ou insomnie, où il a été essayé, le produit a amené une amélioration indiscutable, parfois même spectaculaire, de tous ces symptômes.

Il est certain que le tremblement basedowien est très heureusement influencé par le Fébarbamate".

Voici la répartition des résultats obtenus :

- Nombre de malades traités : 6
  - Résultats excellents : 2
  - Très bons résultats : 4

Soit 100 % de très bons résultats.

- Obs. n° 1 -

Mr.... S , 58 ans (Dr. DARNIS)

- Diagnostic

Hyperthyroïdie sévère à forme surtout digestive (diarrhée au long cours, amaigrissement de 30 kgs en 3 mois). Les autres signes de la série thyroïdienne sont au second plan, sauf tremblement, excitation, trouble du sommeil.

- Conduite du traitement

Iode radioactif : 8 mil. Transformation rapide et spectaculaire, reprise des 30 kgs en 30 mois.

Le Fébarbamate est prescrit pour couvrir la période intercalaire entre l'administration du radio-iode et le début des effets de ce dernier (période de 1 à 2 mois au moins), à raison de 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

- Résultats

Le Fébarbamate a permis de compenser les troubles cités pendant la période "muette" comprise entre l'administration du radio-iode (dose thérapeutique) et le début de l'action de l'isotope.

Aucun effet secondaire n'a été relevé.

- Obs. n° 2 -

Mme P..., 60 ans (Dr. DARNIS)

- Diagnostic

Maladie de Basedow sévère avec tremblements intenses, agitation neuro-psychique, exophtalmie considérable, fort amaigrissement et tachycardie extrême (compliquée d'une crise de flutter auriculaire).

- Conduite du traitement

Antithyroïdiens de synthèse depuis 2 ans, amenant une lente régression des troubles, mais ceux-ci subissent encore des poussées d'aggravation lorsque survient un choc psychologique (mort de sa mère par exemple).

Enfin, le tremblement n'était que très peu influencé par le traitement anti-thyroïdien régulièrement poursuivi.

Le Fébarbamate est donné à raison de 3 comprimés par jour pendant 2 mois.

- Résultats

Effet remarquable du Fébarbamate sur le tremblement qui reprend lorsque l'administration du produit est stoppée.

Effet remarquable sur l'excitation neuro-psychique.

Bon effet sur le sommeil.

Au total, effet spectaculaire, la malade réclament d'elle-même le produit. On ne note aucun effet secondaire.

---

c) - Tremblements séniles

De bons résultats ont été obtenus dans cette étiologie si fréquemment retrouvée. Cela est d'autant plus remarquable que le tremblement sénile est d'ordinaire considéré comme résistant aux traitements symptomatiques. Il faut enfin insister sur la qualité des résultats obtenus.

L'amélioration a été parfois presque totale comme dans certains cas étudiés par BERTHAUX : "... j'ai observé : cinq fois un résultat excellent, véritablement spectaculaire, réalisant la disparition totale ou presque totale du tremblement chez des sujets pour qui il constituait une infirmité majeure, gênant et rendant parfois impossible l'alimentation..."

F. CORNU, T. STATTER et J.L. VILLA sont un peu moins optimistes sur 32 patients, ils notent 19 fois une disparition complète des troubles, mais dans 13 cas l'action est nulle.

Toutefois, il y a lieu de remarquer que cette observation porte sur des sujets âgés ou artérioscléreux et qu'il semble que les auteurs aient compté dans leur statistique des malades présentant un tremblement de type

Parkinsonien et nous avons vu que ce n'est pas la meilleure indication du Fébarbamate. Une statistique de DARNIS et BOUVET semble d'ailleurs confirmer les propos optimistes de BERTHAUX. Sur 27 malades, les résultats se répartissent ainsi :

- Résultats excellents :	7 soit 26 %
- Très bons résultats :	8 soit 29, 6 %
- Bons résultats :	8 soit 29, 6 %
- Résultats moyens :	2, soit 7, 4 %
- Echecs :	2, soit 7, 4 %
	27

Soit 25 résultats positifs sur 27 malades étudiés.

- Obs. n° 1 -

Mme. L..., 78 ans (Dr. BERTHAUX)

- Diagnostic

Tremblement sénile, intentionnel, signe du bretteur +

- Conduite du traitement

Successivement : Placébo, 2 comprimés par jour pendant 5 jours (pas d'amélioration clinique ni du graphisme).

Procàlmadiol : 2 comprimés par jour pendant 5 jours (légère amélioration clinique, effet sédatif, graphisme plus délié).

Fébarbamate : 2 comprimés par jour pendant 5 jours.

- Résultats

Disparition du tremblement, graphisme correct. Pas d'effets secondaires.

- Obs. n° 2 -

Mme P...., 87 ans (Dr. DARNIS)

- Diagnostic

Tremblement sénile chez une personne en état général assez déficient.

- Conduite du traitement

3 comprimés par jour pendant 15 jours.

- Résultats

Remarquable effet du Fébarbamate sur le tremblement, la malade qui ne pouvait plus écrire a récupéré une écriture normale. Pas d'effets secondaires.

- Obs. n° 3 -

Mr. B...., 72 ans (Dr. BOUVET)

- Diagnostic

Tremblement sénile chez un psychasthénique anxieux. Tremblement rapide, de faible amplitude, à prédominance extrémités distales des membres supérieurs chez un sujet anxieux hypochondriaque, insomniaque, très pusilanime.

- Conduite du traitement

1 comprimé matin et soir pendant 10 jours.

- Résultats

Tremblement devenu discret, amélioration de l'écriture. De plus, sédation franche de l'anxiété et régularisation du sommeil.

Bonne tolérance.

---

d) - Tremblements "névropathiques"

Il apparaît chez des instables, débiles mentaux, maladroits de l'esprit et des muscles (RIESER).

Il se manifeste souvent dès la première enfance et une fois installé il persiste remarquablement, s'associant en général à d'autres manifestations névropathiques.

Voici les résultats enregistrés sur 37 malades étudiés particulièrement par MISES :

- Résultats excellents : 5, soit 13,5 %
- Très bons résultats : 15, soit 40,6 %
- Bons résultats : 8, soit 21,6 %
- Résultats moyens : 4, soit 10,8 %
- Echecs : 5, soit 13,5 %

Soit au total 32 résultats positifs sur 37 (86;5 %)

- Obs. n° 1 -

Mr. U..., 12 ans (Dr. MISES)

- Diagnostic :

Troubles psychomoteurs :

1) - Paratonie marquée, persévération,

2) - Diffusion marquée (surtout de la gauche vers la droite)

3) - Instabilité. Ne peut maintenir les attitudes, cependant résiste et s'accommode aux pertes de statique.

- Conduite du traitement

3 puis 6 comprimés par jour.

- Résultats

- discrètement moins paratonique, meilleurs passivité (surtout à gauche),

- diffusion inchangée,

- nettement plus stable, moins appréhensif.

Pas d'effets secondaires.

- Obs. n° 2 -

Mr. F..., 14 ans (Dr. MISES)

- Diagnostic

1) - Paratonie, contraction parasite, diffusion,

2) - Emotivité très importante,

3) - Adaptation médiocre de l'équilibre.

- Conduite du traitement

3 puis 6 comprimés par jour.

- Résultats

1) - Pas d'action sur la paratonie, ni les contractions parasites et la diffusion,

2) - Amélioration des réactions liées à l'émotivité.

3) - En découle un meilleur équilibre postural et diminution de la tension due au surcontrôle.

Pas d'effets secondaires.

B - ACTION SUR D'AUTRES MOUVEMENTS ANORMAUX

Des résultats intéressants ont été obtenus dans quelques cas :

- vertiges :	3
- crampes des écrivains :	1
- Chorée ou Choréo-athétose :.....	7
- Syndrome ballique :...	1

G. RONDANINI cite quelques améliorations dans la maladie de GILLES de la TOURETTE. Enfin, MIVELAZ signale quelques résultats intéressants dans les sensations de tension musculaire et il voit là une forme de passage entre les propriétés antitrémoriques et les propriétés tranquillisantes du Fébarbamate.

- Obs. n° 1 -

Mr. S..., 12 ans (Dr. MISES)

- Diagnostic

Choréo-athétose type Maladie de Vogt, avec importants mouvements anormaux et hypertonie d'attitude.

- Conduite du traitement

2 comprimés aux trois repas.

- Résultats

Dans un premier essai de 10 jours, l'hypertonie apparaît modifiée, en découle une modification de la statique. Le problème se pose alors de savoir si l'action s'exerce par une réduction de l'émotivité.

Un deuxième essai de contrôle ne donne aucun résultat appréciable.

- Obs. n° 2 -

Mr. Z...., 12 ans (Dr. RONDANINI)

- Diagnostic

Maladie de GILLES de la TOURETTE en particulier. Tics des muscles du visage aggravés par les stress émotionnels.

- Conduite du traitement

1/2 comprimé, trois fois par jour.

- Résultats

Le 8è jour, disparition des tics. Le 30è jour, les tics n'ont pas reparu.

Les résultats obtenus sont encore trop dispersés pour pouvoir conclure, mais il y a là des sujets à étudier.

- En conclusion :

L'étude expérimentale d'un médicament relaxant, tranquillisant a fait découvrir des propriétés antitrémoriques importantes et un peu inattendues.

MM. K. BENMILOUD, G. GARRONE, A. GUNN-SECHEHAYE, D. de SAUGY et C. VAUTHIER se sont posés la question du rapport qui pouvait exister entre les deux actions.

Après une étude portant sur 113 cas, ils ont plus particulièrement insisté sur 30 cas de trémor.

Ils ont examiné le rôle que pouvait jouer une modification du tonus musculaire sur la production, la disparition et la modification du trémor. Ils ont posé cela comme hypothèse et ont alors étudié le rôle que pouvait avoir un relaxant-tranquillisant par l'intermédiaire de cette modification tonique. En plus d'un effet relaxant musculaire périphérique direct, il faut surtout, croient-ils, retenir l'effet tranquillisant, autrement dit, la diminution de la réactivité afférentielle que peut produire le Fébarbamate qui est un facteur important d'action sur les trémors.

Cette action est proportionnelle au coefficient afférentiel de chaque variété de trémor; proportionnellement croissante jusqu'à être complète dans le trémor émotionnel pur.

Quoiqu'il en soit du mode d'action du Fébarbamate, son effet antitrémorique s'est nettement manifesté chez la plupart des malades étudiés et constitue une des indications les plus intéressantes de ce produit.

Tous les auteurs semblent d'accord en considérant que cet effet se manifeste essentiellement dans les tremblements permanents, certaines étiologies semblant répondre de façon particulièrement favorable :

- tremblement sénile où le Fébarbamate vient combler une lacune dans la pharmacopée classique,
- Tremblement basedowien,
- Tremblements toxiques, éthyliques en particulier.

Plus modeste dans le tremblement postural, il ne saurait supplanter les anti-parkinsoniens spécifiques.

C - ACTION SEDATIVE

Cette action, comme l'action antitrémorique, a déjà été étudiée par divers auteurs, les mêmes d'ailleurs, et c'est à eux que seront empruntées les statistiques. Il s'agit de MM. MIVELAZ (70 obs.) MISES, BERTHAUX, MIRAILLET, DARNIS, BOUVET, JOST, TERRASSE (70 obs. également).

Les malades auxquels le médicament a été administré soufraient :

- d'états anxieux,
- de troubles du sommeil,
- d'instabilité,
- d'états d'agitation.

Les résultats globaux sont positifs de façon hautement significative. Il convient d'examiner les effets obtenus dans chacun des symptômes que nous avons mentionnés.

1 - Action sur l'anxiété

Nous relevons les statistiques suivantes :

- excellents résultats : 7, soit 23,33 %
- très bons résultats : 13, soit 43,33 %
- bons résultats : 7, soit 23,33 %
- échecs : 3, soit 10 %

Ailleurs, on relève les chiffres suivants :

- Bons résultats : 5
- Résultats moyens : 4
- Résultats nuls : 5

Pour un total de 14 cas.

Il est évident que l'appréciation du degré d'anxiété est à l'origine des légères divergences entre les deux statistiques et nous reviendrons sur ce point en précisant les indications de Fébarbamate; mais nous pensons déjà avancer, que si nous obtenons d'excellents résultats avec ce produit, il ne faut pas pour autant le considérer comme un anxiolytique fort.

Il convient de remarquer que cet effet a paru présenter chez certains malades la particularité d'être relativement indépendant de la posologie utilisée, comme si, outre une spécificité d'action du médicament, il existait pour chaque sujet un seuil à partir duquel on obtient un effet optimum; c'est ainsi que certains malades ont réagi favorablement pour une dose de 1 comprimé pour 24 heures. D'autres n'ont pas tiré bénéfice de doses moyennes (3 comprimés) et leur augmentation n'a pas été suivie d'un meilleur résultat.

L'effet anxiolytique s'étend à toutes les manifestations sous tendues par l'émotivité et l'anxiété.

- Obs. n° 1 -

Mme L..., 50 ans (Dr. BOUVET)

- Diagnostic

Syndrome anxieux, dystonie neuro-végétative, tremblement d'attitude, juvénile, avec atteinte des membres inférieurs et de la tête (à type négation), compromettant les travaux de secrétariat, de couture. Aggravé par l'émotion, en public. Amélioré par la relaxation musculaire.

- Conduite du traitement

Fébarbamate : 3 comprimés par jour associés à :

- calcium, manganèse,
- Aspartat,
- Librium.

- Résultats

Très bons au bout de 15 jours. Bonne tolérance.

- Obs. n° 2 -

Mme H..., 41 ans (Dr. BOUVET)

- Diagnostic

Etat dépressif anxieux, manifestations hystérophobiques (peur de la foule et des grands espaces), pleurs faciles.

- Conduite du traitement

Fébarbamate à 8 h, 12 h, 18 h. associé à 3 Surmontil pendant trois semaines.

- Résultats

Bons. Atténuation des symptômes phobiques anxieux. Se promène sort seule. Eprouve une légère somnolence diurne, s'endort facilement à la sieste de 14 h. à 16 h. Le soir, endormissement facile.

- Obs. n° 3 -

Mme R..., 40 ans (Dr; BOUVET)

- Diagnostic

Sujet de constitution émotive, avec crise d'angoisses et lipothymies. Trouble de l'humeur. Tremblement essentiel, aggravé par l'état dépressif anxieux actuel, par la présence du public, de type vibratoire, au rythme rapide, d'amplitude modérée, gênant les mouvements et le graphisme.

- Conduite du traitement

1/2 comprimé trois fois par jour, associé à I.MA.O. et tranquillisants.

- Résultats

Amélioration progressive très sensible du contrôle tonique et des mouvements gestuels. Le graphisme saccadé, inégal, suspendu, se normalise peu à peu. Effet anxiolytique notable sur cette constitution hyperémotive.

---

2 - Action sur les troubles du sommeil

Nous disposons de 32 observations faisant état de troubles du sommeil. Les résultats obtenus apparaissent comme satisfaisants. Un résultat positif a été enregistré chez 27 malades. Voici la répartition de ces résultats :

- Résultats excellents : 8, soit 25 %
- Très bons résultats : 15, soit 46,9 %
- Bons résultats : 4, soit 12,5 %
- Echecs : 5, soit 15,6 %

Dans la plupart des cas, le Fébrabamate s'est comporté comme un hypnogène d'induction et un sédatif.

Si l'on met à part quelques observations dans lesquelles cet effet hypnogène a paru indépendant de l'état névrotique sous-jacent, il s'est généralement manifesté de façon moins nette dans les insomnies isolées.

Il semble bien que l'action du Fébarbamate sur les troubles du sommeil ne s'exerce que pour autant qu'il existe à l'origine un syndrome anxieux.

---

3 - Action sur le Symptôme agitation

La aussi, nous retrouvons les particularités déjà signalées au sujet de l'anxiété : action certaine mais limitée à une symptomatologie modérée.

La grande agitation des états psychotiques et confusionnels relève de médicaments plus actifs et surtout plus spécifiques.

L'action tranquillisante du Fébarbamate s'est manifestée en particulier dans deux circonstances :

- chez des vieillards chez lesquels l'agitation s'est améliorée parallélement à la diminution de l'anxiété,

- chez les Basedowiens. Une agitation fébrile fait très souvent partie de la symptômatologie que présentent ces malades. Dans de très nombreux cas, elle a été considérablement améliorée.

Des résultats positifs ont été obtenus également dans des états d'agitation présentés par des débiles.

---

4 - Action sur l'instabilité de l'enfant

Les cas où il y a prévalence du symptôme instabilité, turbulence, agitation, ont fait l'objet d'une étude particulièrement précise. Il y a lieu de distinguer les résultats en fonction de la structure dans laquelle se trouve pris ce syndrome.

Dans les cas concernant des états d'immaturation motrice de type classique, on enregistre de bons résultats, mais pas de façon constante.

Par contre, la proportion de bons résultats augmente nettement quand l'instabilité est liée en proportion variable à un état anxieux sous-jacent : l'enfant "réagit" par l'irritabilité à son malaise affectif, la part d'une immaturation motrice associée devenant alors difficile à apprécier avec exactitude.

Chez de tels sujets, l'instabilité cède d'autant mieux qu'elle est plus liée à l'anxiété.

Dans certains cas même, les divers symptômes de malaise affectif disparaissent, ce qui fait mieux ressortir le "fond" d'immaturation motrice sous-jacente.

- Obs. n° 1 -

M. D...., 12 ans (Dr. MISES)

- Diagnostic :

Instabilité réactionnelle typique avec dépression, anxiété, insomnie.

- Conduite du traitement

3 comprimés par jour aux trois repas.

- Résultats

Amélioration notable de l'anxiété et de l'instabilité avec résultats scolaires plus satisfaisants.

- Obs. n° 2 -

M. G..., 12 ans, (Dr. MISES)

- Diagnostic

Opposition de type pré-névrotique chez un enfant dont les parents sont divorcés, la mère alcoolique, et ayant subi de multiples placements nourriciers.

- Conduite du traitement

3 comprimés par jour aux repas

- Résultats

Amélioration notable de l'anxiété et de l'instabilité avec résultats scolaires plus satisfaisants.

- 5 - Action sur les Etats dépressifs

Les dépressions de type psychotique ne réagissent pas au Fébarbamate, ce qui ne nous surprendra pas étant donné ce que l'on sait de son mode d'action.

Par contre, le Fébarbamate agit sur certains éléments des états dépressifs réactionnels ou névrotiques, en particulier sur les sentiments d'anxiété, d'inconfort, de malaise et de tension affective.

Les déclarations de certains patients de MIVELAZ ont montré que certains symptômes, variables selon les individus, étaient modifiés, tandis que d'autres demeuraient inchangés comme si le médicament agissait, non sur l'ensemble de l'état dépressif, mais partiellement et comme en mosaïque, vraisemblablement sur les signes les plus directement liés à l'anxiété.

- Obs. n° 1 -

Mme E..., 54 ans (Dr. BOUVET)

- Diagnostic

Etat dépressif avec troubles dystoniques. Crampe des écrivains.

Troubles réactionnels évoluant depuis 5 ans, aggravés par une instabilité neuro-végétative ménopausique.

- Conduite du traitement

3 comprimés par jour pendant trois semaines, associés à Hydergine.

- Résultats

La malade reconnaît écrire plus facilement, mais ce sont des problèmes socio-professionnels qui, en fait, entretiennent une attitude très ambivalente en face de son travail. Son attitude vitale est meilleure.

- Obs. n° 2 -

Mme C..., 26 ans, (Dr. BOUVET)

- Diagnostic

Anorexie et état dépressif réactionnel à une rupture de fiançailles. Actuellement sous Laroxyl et Surmontil, amélioration mais persistance d'appréhension vitale et peur de la rechute.

Tremblement digital fin, rapide, gênant l'écriture gauchère contrariée.

- Conduite du traitement

Fébarbamate : 3 comprimés par jour, associé à Laroxyl, durée 1 mois.

- Résultats

Le sujet n'éprouve plus les phénomènes de tension désagréable et d'irritatibilité des premiers jours. L'écriture et le rythme sont plus aisés. Stabilisation de l'humeur.

Signalons enfin une action variable chez les "caractériels" et une diminution incontestable de la tension nerveuse dans certains syndromes organiques. Chez les artérioscléreux en particulier, on note une régularisation de l'humeur et une atténuation de la labilité affective.

En conclusion

L'indication principale reste les états d'anxiété de type réactionnel ou névrotique. Le Fébarbamate est certainement un médicament actif sur l'anxiété, qu'on l'envisage sous l'angle d'un effet sédatif, tranquillisant ou d'inducteur du sommeil.

En ce qui concerne l'intensité de cette action anxiolytique, elle rappelle celle du Méprobamate, à ceci près que la tolérance paraît meilleure, l'effet hypnotique étant plus rarement retrouvé au cours de la journée.

Par contre, le Fébarbamate ne peut remplacer les médicaments spécifiques des états dépressifs francs de type psychotique.

D - POSOLOGIE - MODE D'ADMINISTRATION

1 - Chez l'adulte

Dans la grande majorité des observations que nous avons étudiées, la posologie a été de 3 comprimés par 24 heures. Cependant, il faut signaler :

- que la dose de 2 comprimés a paru suffisante chez certains malades,

- que, dans d'autres observations, il a été possible de réduire la posologie, par exemple, après des doses initiales de 2 à 3 comprimés par 24 h. l'amélioration obtenue a pu être maintenue avec 1/2 comprimé, 2 à 3 fois par 24 h.

2 - Chez l'enfant

On a utilisé généralement des posologies plus faibles, de l'ordre de 1 comprimé par 24 heures. Cependant, dans certains cas, ces doses ont pu sans inconvénients, être portées à 3 comprimés par 24 heures.

Nous avons déjà signalé que parfois l'effet anxiolytique était apparu comme relativement indépendant de la posologie. Il en a été de même chez d'autres malades de l'action hypnogène.

La rareté des effets secondaires du Fébarbamate fait que chez la plupart des sujets il peut, sans inconvénients, être administré dans la journée, sans entraîner de somnolence diurne gênante. Cependant, l'existence de différences de susceptibilités individuelles à cet égard, incite à commencer par des doses moyennes qu'on augmentera ensuite au cas de besoin.

E - EFFETS SECONDAIRES

A la posologie habituelle, aucun effet secondaire vraiment gênant n'a été remarqué.

Au moment de l'entrée en action de la détente, on peut parfois noter, pendant deux jours, une certaine somnolence. Les patients qui étaient crispés et tendus se relâchent et éprouvent le besoin de se reposer.

Seules quelques personnes très sensibles aux médicaments, des femmes surtout, accusent une somnolence plus durable ou plus importante. Il suffit alors de diminuer la posologie et tout rentre dans l'ordre.

Le Fébarbamate est sans action sur la tension artérielle chez les normo-tendus. En revanche, il peut exercer une faible diminution de la tension systolique chez les hypertendus, de l'ordre de 10 à 20 mm de Hg. Cette diminution est naturellement trop faible et trop inconstante pour qu'on envisage le Fébarbamate comme hypotenseur.

De ce fait, son association avec une médication hypotensive classique peut être recommandée.

Aucun effet particulier n'a jamais été observé sur la formule sanguine ou sur les fonctions hépatiques.

CONCLUSIONS

La Fébarbamate ou 10.010 C.E. est un complexe réunissant sous forme de laque :

- le Monofébarbamate,
- le Difébarbamate,
- et le Phénobarbital.

Il se présente sur le plan pharmacologique comme un sédatif anxiolytique d'action douce et prolongée.

Du point de vue clinique, le Fébarbamate présente une action antitrémorique qui peut être résumée ainsi :

1 - Sur les tremblements de type parkinsonien, il peut être intéressant de l'associer aux anti-parkinsoniens spécifiques qu'il ne saurait supplanter.

2 - En ce qui concerne les tremblements permanents, on trouve des indications particulièrement intéressantes :

a) - dans les tremblements toxiques, ou les résultats sont très favorables,

b) - dans la maladie de Basedow, où l'on note une action sur les tremblements, sur l'anxiété et sur l'insomnie.

c) - dans les tremblements séniles, où des résultats d'une grande qualité ont été très souvent obtenus.

d) - dans les tremblements "névropathiques", où l'action nette s'ajoute à une action sur l'instabilité et les phénomènes paratoniques.

e) - dans les troubles psychomoteurs, où son action est particulièrement précieuse.

Le Fébarbamate est doué également d'une action sédative. Cette action se manifeste dans un très large domaine : troubles du sommeil, agitation instabilité de l'enfant, états dépressifs.

Toutefois, l'action la plus intéressante s'adresse à l'anxiété. C'est d'ailleurs la composante anxieuse qui est essentiellement améliorée dans tous les états que nous venons de citer.

La posologie est de l'ordre de 3 comprimés par 24 heures chez l'adulte et de 1 à 2 comprimés chez l'enfant. Aucun effet secondaire gênant n'a été signalé.

Après avoir rappelé qu'il ne faut pas attendre de ce produit un résultat appréciable dans les psychoses, nous concluerons en disant que l'ensemble des caractères du Fébarbamate justifie pleinement l'utilisation de cette médication dont l'intérêt clinique est certain et la tolérance excellente : ses indications couvrent de nombreux états à tous les âges de la vie.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

M. L. MICHAUX

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

BENMILOUD K., et BURGERMEISTER J.J.

" Etude clinique d'un tranquillisant antitrémorique en milieu hospitalier.
Praxis, 1961, 50, n° 7, 132

BENMILOUD K.,

Comparaison des différents modes d'action des médicaments "somnifères" à l'aide de l'actographe.
Med. et Hyg. 1961, 19, 872-874

BENMILOUD K., GARRONE G., GUNN-SECHEHAYE A., de SAUGY D. et VAUTHIER C.

A propos d'un médicament relaxant antitrémorique : le rôle de la réactivité afférentielle dans les trémors et mouvements involontaires.
Psychiatria et Neurologia, 1962, 143, 126-137

MIVELAZ M.

Les propriétés antitrémoriques et relaxantes du G-TRIL.
Praxis, 1961, 50, 1333-1336

LOCHER G. et GOLD-AUBERT Ph.

A propos d'un nouvel antitrémorique.
Thérap. Umschau, 1962, 19, 161-165

FROMMEL Ed., GOLD-AUBERT Ph., FLEURY C., SCHMIDT-GINZKEY I. et BEGUIN M.

De la pharmacodynamie d'un nouveau tranquillisant d'effet relax et antitrémulant, de longue durée d'action, le Go 560. Etude expérimentale.
Helv. Physiol. Acta 1961, 19, 241-253

GOLD-AUBERT Ph. et GYSIN E.

Synthèse de nouvelles N-alcoxy-malonylurées hydroxylées et leurs carbamates.
Helv. Chim. Acta, 1961, 44, 105

A PARAITRE :

MIVELAZ M.,

Le G.TRIL, un tranquillisant à propriété antitrémorique.

CORNU F., STATTER E., et VILLA J.L.

Zur Behandlung des senilen und arteriosklerotischen Tremors mit Febarbamat (G.-TRILL).

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90